

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : B01J 19/00, C07B 61/00		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/52625
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 21. Oktober 1999 (21.10.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/00957		(81) Bestimmungsstaaten: CN, IL, JP, KR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 25. März 1999 (25.03.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 17 531.0 9. April 1998 (09.04.98) DE 60/090.919 29. Juni 1998 (29.06.98) US		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): INSTITUT FÜR DIAGNOSTIKFORSCHUNG GMBH AN DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN [DE/DE]; Spandauer Damm 130, D-14050 Berlin (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KOCH, Hans [DE/DE]; Lauterstrasse 39, D-12159 Berlin (DE). SEMMLER, Wolfhard [DE/DE]; Jahnstrasse 17, D-13467 Berlin (DE).			
(74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).			

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR PRODUCING SYNTHESIS OR ANALYSIS SERIES**(54) Bezeichnung:** VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR ANFERTIGUNG VON SYNTHESE- ODER ANALYSEREIHEN**(57) Abstract**

The invention relates to a method for producing a plurality of different very low-volume accumulation products from different starting materials and containing varying quantities of the individual components, for the purpose of both synthesis and analysis of the mixed products for physical and chemical properties. According to said method the accumulation products are deposited in predefined positions on a flat substrate in a program-controlled manner using the inkjet printing method. Miniscule droplets of the flowable starting materials, which are housed in different material chambers assigned to a material distributing head, are injected in accordance with a computer program at a defined dosage in predefined positions on the substrate or in corresponding cavities in same and possibly examined with a sensor which is assigned to a measurement head. The method makes it possible by means of few and simple apparatus and little material rapidly to prepare precisely dosed accumulation products used in the production of synthesis and analysis series.

(57) Zusammenfassung

Bei einem Verfahren zur Erzeugung einer Vielzahl kleinstvolumiger unterschiedlicher Akkumulationsprodukte aus unterschiedlichen Ausgangsstoffen und in wechselnder Dosierung der Einzelkomponenten sowohl für die Synthese als auch für die Analyse der Mischprodukte hinsichtlich physikalischer und chemischer Eigenschaften werden die Akkumulationsprodukte an vorgegebenen Positionen eines flächenhaften Substrats programmgesteuert nach dem Tintenstrahldruckerprinzip aufgetragen. Dabei werden winzige Tröpfchen der in verschiedenen, einem Materialausgabekopf zugeordneten Stoffkammern gespeicherten fließfähigen Ausgangsstoffe auf der Grundlage eines Rechnerprogramms in bestimmter Dosierung an vorgegebenen Positionen auf das Substrat bzw. in entsprechende Vertiefungen in diesem gespritzt und gegebenenfalls mit einem Sensor, der einem Meßkopf zugeordnet ist, untersucht. Das Verfahren erlaubt mit geringem apparativem Aufwand sowie in kürzester Zeit und bei geringem Materialbedarf die Anfertigung exakt dosierter Akkumulationsprodukte zur Aufstellung von Synthese- und Analysereihen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	NZ	Neuseeland	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	PL	Polen	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	PT	Portugal	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	RO	Rumänien	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	RU	Russische Föderation	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	SE	Schweden		
CN	China	KZ	Kasachstan	SG	Singapur		
CU	Kuba	LC	St. Lucia				
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein				
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka				
DK	Dänemark	LR	Liberia				
EE	Estland						

Verfahren und Vorrichtung zur Anfertigung von Synthese- oder Analysereihen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Anfertigung von
5 Synthese- oder Analysereihen, bei dem kleinste
veränderliche Volumina verschiedener Ausgangsstoffe zu
einer Vielzahl unterschiedlicher Akkumulationsprodukte
zusammengefügt und gegebenenfalls hinsichtlich bestimmter
physikalischer und/oder chemischer Eigenschaften untersucht
10 werden, sowie eine Vorrichtung zur Durchführung des
Verfahrens.

Bei der Anfertigung von Synthese- und Analysereihen und der
Erstellung von Tests mit Mikrotiterplatten,
15 kombinatorischen Bibliotheken oder DNA-Chips sowie bei der
Zelldifferenzierung, bei In-vitro-Diagnostika in der
Trockenchemie, der Anfertigung von Phasendiagrammen oder
bei der photometrischen Untersuchung von Reaktionskinetiken
wird eine Vielzahl kleinstvolumiger Stoffanhäufungen
20 (Akkumulationsprodukte) aus einem Stoff mit
unterschiedlichem Volumen oder aus Stoffgemischen oder
Reaktionsprodukten mit unterschiedlicher Zusammensetzung
und darüber hinaus unterschiedlichem Volumen entweder als
Syntheseprodukt oder für eine nachfolgende Untersuchung
25 erzeugt. Mit einer großen Variationsbreite durchzuführende
Synthese- und Analysereihen sind jedoch sehr arbeits- und
zeitaufwendig und zudem mit einem hohen und vor allem
kostenintensiven apparativen Aufwand verbunden.

30 Beispielsweise werden bei einem bekannten Verfahren in der
klinischen Laboratoriumschemie zur quantitativen und
qualitativen Analyse Photometer eingesetzt. Dabei werden
Proben biologischen Ursprungs, zum Beispiel Blut, mit einer

Reagenz oder auch mehreren Reagenzien vermischt, die mit der in der Probe nachzuweisenden Komponente eine Reaktion eingehen. Diese Reaktion bewirkt eine spezifische Änderung der optischen Eigenschaften des Mischprodukts, die mit dem
5 Photometer nachgewiesen und quantitativ erfaßt wird. Die Herstellung der für eine Untersuchungsreihe erforderlichen, unterschiedlich zusammengesetzten Analyseprodukte erfolgt mit Hilfe aufwendiger Pipettierautomaten, während die optische Untersuchung der einzelnen - beleuchteten -
10 Mischprodukte mit einem Photodetektor durchgeführt wird. Zwar kann die beschriebene photometrische Untersuchung vollautomatisch vorgenommen werden, und es ist die Anfertigung und Analyse einer Vielzahl unterschiedlichster Mischprodukte möglich, jedoch sind die entsprechenden
15 Automaten apparativ sehr aufwendig und teuer.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren anzugeben, mit dem in kürzester Zeit und mit geringem apparativem Aufwand eine Vielzahl exakt dosierter
20 Stoffakkumulationen aus zwei oder mehreren Ausgangsstoffen in unterschiedlicher Zusammensetzung und/oder Konzentration bereitgestellt und gegebenenfalls untersucht werden kann.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe bei einem Verfahren zur
25 Anfertigung von Synthese- und Analysereihen gemäß dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1 in der Weise gelöst, daß die Akkumulationsprodukte nach dem Tintenstrahldruckerprinzip programmgesteuert an vorgegebenen Positionen auf einem im wesentlichen
30 flächenhaften Substrat gebildet werden, indem feinste Tröpfchen oder Strahlen der in flüssiger Form in einem üblicherweise als austauschbarer Druckkopf fungierenden, linear hin- und herbewegbaren Materialausgabekopf

gespeicherten Ausgangsstoffe nach einem hinsichtlich ihrer jeweiligen Dosierung und Positionierung spezifischen Rechnerprogramm auf die Oberfläche des Substrats aufgetragen werden und die Akkumulationsprodukte bei einer
5 Analyse anschließend von einem mit einem linear hin- und herbewegbaren Meßkopf verbundenen Sensor an den programmierten Positionen untersucht werden, wobei das Substrat zeilenweise in einer zur Linearbewegung des Materialausgabekopfes bzw. des Meßkopfes senkrechten
10 Richtung bewegt wird.

Der Grundgedanke der Erfindung liegt mit anderen Worten in der Anwendung eines an einen Rechner angeschlossenen Tintenstrahldruckers zur Erzeugung einer Vielzahl sich in
15 ihrer stofflichen und mengenmäßigen Zusammensetzung unterscheidenden Synthesprodukten oder Stoffmischungen bzw. Reaktionsprodukten für eine anschließende Untersuchung hinsichtlich bestimmter Eigenschaften oder Wirkungen, des Vorhandenseins von Wirkstoffen usw.. Das heißt, es werden
20 die bekannten Wirkprinzipien eines für den Farbdruck ausgebildeten Tintenstrahldruckers genutzt, die in dem programmgesteuerten Aufspritzen unterschiedlicher Stoffe und Stoffmengen auf eine Unterlage durch gesteuertes Öffnen und Schließen der jeweiligen Düsen des mit Vorratsbehältern
25 verbundenen Materialausgabekopfes bzw. elektrostatisches oder magnetisches Ablenken der nicht gewünschten Stoffstrahlen bestehen, um Syntheseprodukte oder Akkumulationsprodukte für eine anschließend durchzuführende Analyse auf einem flächenhaft ausgebildeten Substrat zu
30 erzeugen.

Der Materialausgabekopf kann einteilig mit mehreren Vorratsbehältern für unterschiedliche, getrennt gesteuerte

Düsenkanäle ausgebildet sein, oder es können in einem Depot mehrere Materialausgabeköpfe mit jeweils einem Vorratsbehälter vorgesehen sein, wobei in diesem Fall entsprechend dem auszugebenden Material der entsprechende Materialausgabekopf aktiviert wird. Der Materialausgabekopf und der Meßkopf sind voneinander getrennt angeordnet. Es ist aber auch denkbar, beide als eine Einheit auszubilden.

Durch die Anwendung des bekannten programmgesteuerten Druckverfahrens ist es möglich, Synthese- und Analysereihen in höchster Variationsbreite bei exakter Dosierung und mit geringem apparativen Aufwand und in kürzester Zeit anzufertigen. Die Anordnung der Synthese- und Analyseprodukte erfolgt zudem auf engstem Raum und bei geringem Materialverbrauch, was insbesondere bei teuren Ausgangsstoffen mit einer erheblichen Kostensenkung verbunden ist. Die Erfindung wird bei der Anfertigung umfangreicher Synthesereihen und Analysereihen, beispielsweise ELISA-Test mit Mikrotiterplatten, bei der Erstellung von Tests mit kombinatorischen Bibliotheken oder DNA-Chips, bei der Zelldifferenzierung, bei der Durchführung von Tests im Bereich der Trockenchemie und In-vitro-Diagnostik oder bei der photometrischen Untersuchung von Reaktionskinetiken eingesetzt.

Nach einem weiteren Merkmal des erfindungsgemäßen Verfahrens weisen sowohl die einzelnen Stoffkomponenten als auch das Substrat eine bestimmte, aufeinander abgestimmte Oberflächenspannung auf, um ein Verlaufen der Stoffe bzw. der Stoffmischung auf dem Substrat zu verhindern.

Das Substrat besteht aus einem flexiblen Material, wie beispielsweise Papier oder Plastikfolie, oder auch aus

einer starren Unterlage, beispielsweise aus Glas, Kunststoff oder dgl.

In weiterer Ausbildung der Erfindung verfügt das Substrat
5 über eine Vielzahl in geeigneter Weise, beispielsweise lithographisch, erzeugter Vertiefungen, in die die Ausgangsstoffe für das herzustellende Syntheseprodukt oder das anschließend zu untersuchende Analyseprodukt aus den verschiedenen Vorratsbehältern des Materialausgabekopfes
10 eingespritzt werden.

Gemäß einem weiteren Erfindungsmerkmal erfolgt die Erzeugung der Akkumulationsprodukte in einer Schutzgasatmosphäre, im Vakuum oder auch unter einem
15 bestimmten Temperatur- und/oder Druckregime. Darüber hinaus können die Ausgangsstoffe auch selbst erwärmt werden, um sie gegebenenfalls in einen fließfähigen, leicht aus den Vorratsbehältern (Stoffkammern) des Materialausgabekopfes austragbaren Zustand zu bringen.

20

In Ausgestaltung der Erfindung wird das Substrat mit bestimmten Stoffen präpariert, um dadurch beispielsweise eine optische Reaktion für die Analyse auszulösen.

25 Weitere Merkmale, zweckmäßige Weiterbildungen und Vorteile der Erfindung sind in den nachfolgend beschriebenen Ausführungsbeispielen sowie in den Unteransprüchen angegeben.

30 Nachfolgend werden zur näheren Erläuterung zwei Ausführungsbeispiele der Erfindung beschrieben.

In einem ersten Ausführungsbeispiel soll eine Serumprobe auf das Vorhandensein bestimmter Bestandteile, wie Albumin, Cholesterin, Glucose u.ä., untersucht werden.

Beispielsweise soll das in einem Serum gegebenenfalls

5 vorhandene Albumin mit Bromkresolgrün nachgewiesen werden.

Zunächst werden die dem als Materialausgabekopf

fungierenden Druckkopf eines Farbstrahldruckers

zugeordneten Stoffkammern, von denen jeweils getrennte

Düsenkanäle zum Materialausgabekopf führen, mit dem Serum

10 sowie mit unterschiedlichen Reagenzien, die in der Lage

sind, bei Vermischung mit dem Serum durch eine

charakteristische Farbreaktion ein bestimmtes Enzym in dem Serum nachzuweisen, gefüllt. Der auf einer Schiene hin- und

herbewegbare Materialausgabekopf ist an einen Rechner

15 angeschlossen. Seine Bewegungen zu zu vorgegebenen

Analysepositionen auf einem Substrat und die Art und Menge

der in den Haltephasen des Materialausgabekopfes

auszugebenden Flüssigkeit, das heißt, die Freigabe der

Düsenkanäle der Stoffkammern, wird durch ein im Rechner

20 gespeichertes spezifisches Programm für das betreffende

Untersuchungsverfahren gesteuert. Als Substrat dient hier

eine transparente Kunststofffolie, die, wie bei einem

Druckvorgang mit einem Tintenstrahldrucker - nachdem eine

Zeile auf dem Substrat mit den Mischungen aus Probe und

25 Reagenzien belegt ist - senkrecht zur Bewegungsrichtung des

Materialausgabekopfes bewegt wird.

Nachdem auf diese Weise auf dem Substrat eine Vielzahl

unterschiedlicher Mischungen aus Probenmaterial und einer

30 (oder mehreren) Reagenz(ien)erzeugt wurde, werden die

einzelnen Mischungen auf dem Substrat, die jetzt von einer

Lichtquelle beleuchtet werden, programmgesteuert von dem

Meßkopf überfahren, wobei ein an diesem angebrachter Sensor

Farbe und Intensität des von der beleuchteten Mischung ausgehenden Lichts mißt. Die Meßergebnisse werden an den Rechner weitergeleitet und von diesem analysiert.

- 5 Das Aufbringen der Mischungen und deren Abtasten mit dem Sensor erfolgt bei gleichzeitiger Messung des Luftdrucks, der Luftfeuchte und der Temperatur oder auch unter vorgegebenen äußeren Bedingungen, so daß die Untersuchung auch reproduzierbar ist. Es ist weiterhin denkbar, daß mit
- 10 sequentieller Zufuhr mehrerer Proben zur Probekammer und unter Anwendung zwischengeschalteter Waschvorgänge verschiedene Serumproben auf die Substratfolie aufgetragen werden.
- 15 Gemäß dem zweiten Ausführungsbeispiel wird das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Synthesprodukten aus verschiedenen Aminosäuren eingesetzt. Als Substrat wird eine Quarzplatte mit einer Vielzahl durch lithographisches Ätzen ausgebildeter Vertiefungen
- 20 verwendet. Auf der Grundlage einer spezifischen Software für das betreffende Syntheseexperiment werden von dem Materialausgabekopf mit seinen die verschiedenen Ausgangssubstanzen aufnehmenden Stoffkammern nacheinander die einzelnen Vertiefungen angesteuert, um in diese nach
- 25 dem Tintenstrahldruckverfahren in der vorgegebenen Reihenfolge und Dosierung die gewünschten Ausgangssubstanzen einzutragen. Aus den Ausgangsstoffen A, B, C, D und E werden in den einzelnen Vertiefungen beispielsweise die Syntheseprodukte ABAACAE, EDECEE oder
- 30 CCCCDE oder andere Mischungen in den verschiedensten stoffseitigen und mengenmäßigen Zusammensetzungen erzeugt.

Auch nach diesem Ausführungsbeispiel kann in kürzester Zeit eine extreme Vielfalt an kleinstvolumigen und damit materialsparend gebildeten Syntheseprodukten bereitgestellt werden. Die Syntheseprodukte können anschließend,

- 5 gegebenenfalls unter vorheriger rechnergesteuerter Zugabe von bestimmten Reagenzien mit dem Materialausgabekopf, mit dem am Meßkopf angebrachten Sensor, beispielsweise auf der Grundlage einer charakteristischen Farbreaktion, untersucht werden.

10

15

20

25

30

Patentansprüche:

- 5 1. Verfahren zur Anfertigung von Synthese- oder
Analysserien, bei dem kleinste veränderliche Volumina
verschiedener Ausgangsstoffe zu einer Vielzahl
10 unterschiedlicher Akkumulationsprodukte zusammengefügt
und gegebenenfalls hinsichtlich bestimmter
physikalischer und/oder chemischer Eigenschaften
untersucht werden, dadurch gekennzeichnet, daß die
Akkumulationsprodukte nach dem
Tintenstrahldruckerprinzip programmgesteuert an
vorgegebenen Positionen auf einem im wesentlichen
15 flächenhaften Substrat gebildet werden, indem feinste
Tröpfchen oder Flüssigkeitsstrahlen der in flüssiger
Form in einem üblicherweise als austauschbarer
Druckkopf fungierenden, linear hin- und herbewegbaren
Materialausgabekopf gespeicherten Ausgangsstoffe nach
20 einem hinsichtlich ihrer jeweiligen Dosierung und
Positionierung spezifischen Rechnerprogramm auf die
Oberfläche des Substrats aufgetragen werden und die
Akkumulationsprodukte bei einer Analyse anschließend
von einem mit einem linear hin- und herbewegbaren
25 Meßkopf verbundenen Sensor an den programmierten
Positionen untersucht werden, wobei das Substrat
zeilenweise in einer zur Linearbewegung des
Materialausgabekopfes bzw. des Meßkopfes senkrechten
Richtung bewegt wird.
- 30 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
das Substrat und das Akkumulationsprodukt zueinander in
einem bestimmten Verhältnis ihrer Oberflächenspannungen

stehen, um ein Verlaufen des Akkumulationsprodukts zu verhindern.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
5 in das Substrat Vertiefungen zur Aufnahme der Akkumulationsprodukte eingeformt werden.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Substrat aus flexiblem
10 Material, wie Papier oder Kunststoff, oder aus starrem Material, wie zum Beispiel einer Plastikplatte oder einer Quarzplatte, besteht.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Aufbringen der Ausgangsstoffe
15 auf das Substrat in einer Schutzgasatmosphäre oder im Vakuum und/oder unter einem bestimmten zeitlichen und/oder örtlichen Temperaturverlauf durchgeführt wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß vor dem Auftragen der
20 Ausgangsstoffe auf das Substrat bei mindestens einem der Ausgangsstoffe der Akkumulationsprodukte eine chromatographische oder elektrophoretische Trennung erfolgt.
25
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Substrat zur Auslösung eines
Farbumschlags des Akkumulationsproduktes zu dessen
30 Charakterisierung und/oder qualitativer oder quantitativer Analyse entsprechend präpariert ist.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 und 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgangsstoffe auf ein Substrat aufgebracht werden, das ein Verlaufen (eine Diffusion) der Stoffe gestattet, wobei die an den Diffusionsfronten ausgelösten Reaktionen analysiert werden.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß zur Durchführung von Analysen Ausgangsstoffe verwendet werden, von denen mindestens einer bei mindestens einem der anderen Ausgangsstoffe beim Vermischen eine Änderung der optischen Eigenschaften und/oder eine Farbreaktion auslöst, die mit dem Sensor detektiert wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß einer Probenkammer des Materialausgabekopfes sequentiell abwechselnd Waschflüssigkeit und kleine Untersuchungsproben mit unterschiedlichen Eigenschaften und/oder unterschiedlicher Herkunft und/oder Charge zugeführt werden, um in ein- und derselben Meßreihe eine Vielzahl unterschiedlicher Proben untersuchen zu können.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgangsstoffe biologische Proben, wie Blut, Serum, Zellsuspensionen und dgl., sind, die auf dem Substrat mit Farbsubstanzen als weiteren Ausgangsstoffen zu Akkumulationsprodukten vermischt werden, wobei eine Farbreaktion sensorisch erfaßt wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch
gekennzeichnet, daß unter Verwendung mehrerer
Materialausgabeköpfe und Meßköpfe mit jeweils
zugeordneten Vorratsbehältern bzw. Sensoren an
5 unterschiedlichen Positionen des Substrats gleichzeitig
Syntheseprodukte erzeugt oder Untersuchungen
durchgeführt werden.
13. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach
10 Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen
Tintenstrahldrucker mit einem Materialausgabekopf mit
Vorratsbehältern zur Aufnahme von Ausgangsstoffen für
die Analyse und Synthese sowie einen Meßkopf mit
Sensoren, bei dem die mit den verschiedenen
15 Ausgangsmaterialien in Berührung kommenden Bauteile aus
gegenüber diesen Stoffen beständigen Werkstoffen
bestehen.

20

25

30



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : B01J 19/00, C07B 61/00	A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/52625 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 21. Oktober 1999 (21.10.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/00957 (22) Internationales Anmeldedatum: 25. März 1999 (25.03.99) (30) Prioritätsdaten: 198 17 531.0 9. April 1998 (09.04.98) DE 60/090.919 29. Juni 1998 (29.06.98) US (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): INSTITUT FÜR DIAGNOSTIKFORSCHUNG GMBH AN DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN [DE/DE]; Spandauer Damm 130, D-14050 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KOCH, Hans [DE/DE]; Lauterstrasse 39, D-12159 Berlin (DE). SEMMLER, Wolfhard [DE/DE]; Jahnstrasse 17, D-13467 Berlin (DE). (74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: CN, IL, JP, KR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Für Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 6. Januar 2000 (06.01.00)	
(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR PRODUCING SYNTHESIS OR ANALYSIS SERIES (54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR ANFERTIGUNG VON SYNTHESE- ODER ANALYSEREIHEN (57) Abstract <p>The invention relates to a method for producing a plurality of different very low-volume accumulation products from different starting materials and containing varying quantities of the individual components, for the purpose of both synthesis and analysis of the mixed products for physical and chemical properties. According to said method the accumulation products are deposited in predefined positions on a flat substrate in a program-controlled manner using the inkjet printing method. Miniscule droplets of the flowable starting materials, which are housed in different material chambers assigned to a material distributing head, are injected in accordance with a computer program at a defined dosage in predefined positions on the substrate or in corresponding cavities in same and possibly examined with a sensor which is assigned to a measurement head. The method makes it possible by means of few and simple apparatus and little material rapidly to prepare precisely dosed accumulation products used in the production of synthesis and analysis series.</p> (57) Zusammenfassung <p>Bei einem Verfahren zur Erzeugung einer Vielzahl kleinstvolumiger unterschiedlicher Akkumulationsprodukte aus unterschiedlichen Ausgangsstoffen und in wechselnder Dosierung der Einzelkomponenten sowohl für die Synthese als auch für die Analyse der Mischprodukte hinsichtlich physikalischer und chemischer Eigenschaften werden die Akkumulationsprodukte an vorgegebenen Positionen eines flächenhaften Substrats programmgesteuert nach dem Tintenstrahldruckerprinzip aufgetragen. Dabei werden winzige Tröpfchen der in verschiedenen, einem Materialausgabekopf zugeordneten Stoffkammern gespeicherten fließfähigen Ausgangsstoffe auf der Grundlage eines Rechnerprogramms in bestimmter Dosierung an vorgegebenen Positionen auf das Substrat bzw. in entsprechende Vertiefungen in diesem gespritzt und gegebenenfalls mit einem Sensor, der einem Meßkopf zugeordnet ist, untersucht. Das Verfahren erlaubt mit geringem apparativem Aufwand sowie in kürzester Zeit und bei geringem Materialbedarf die Anfertigung exakt dosierter Akkumulationsprodukte zur Aufstellung von Synthese- und Analysereihen.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 99/00957

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 B01J19/00 C07B61/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 B01J C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W0 97 45730 A (BIODX) 4 December 1997 (1997-12-04) abstract page 13, line 12 -page 14, line 11 page 18, line 18 -page 19, line 22 page 25, line 3 - line 19 page 34, line 13 -page 37, line 14 page 38, line 20 -page 39, line 11 claims; figures 1,2,12,13,15,16	1,3,4,7, 9-11,13
A	---	2,5,6,8, 12
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 November 1999

Date of mailing of the international search report

22/11/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stevnsborg, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No

PCT/DE 99/00957

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 44134 A (INCYTE PHARMACEUTICALS, INC.) 27 November 1997 (1997-11-27) abstract page 4, line 7 -page 6, line 30 page 11, line 24 -page 13, line 8 page 15, line 23 - line 30 page 18, line 29 -page 19, line 14 figures 6,10	1,2,4, 9-13
A	-----	3,5-8
A	WO 97 43611 A (AFFYMETRIX, INC.) 20 November 1997 (1997-11-20) abstract; claims; figures	1-13
A	-----	
A	WO 97 32212 A (BECKMAN INSTRUMENTS, INC.) 4 September 1997 (1997-09-04) abstract page 15, line 16 - line 32	1-13
A	-----	
A	US 5 643 798 A (RONALD C. BEAVIS & BRIAN T. CHAIT) 1 July 1997 (1997-07-01) abstract column 4, line 29 -column 5, line 27 figures 1,2	1-13
A	-----	
A	US 5 508 200 A (THOMAS TIFFANY ET AL.) 16 April 1996 (1996-04-16) abstract column 4, line 21 -column 6, line 23 column 7, line 43 -column 8, line 34 column 9, line 45 - line 62 figures 1-5,7,8,14-16	1-13
A	-----	
A	A.SCHOBERT ET AL.: "Accurate High-Speed Liquid Handling of Very Small Biological Samples" BIOTECHNIQUES., vol. 15, no. 2, 1993, pages 324-329, XP002121713 EATON PUBLISHING, NATICK., US ISSN: 0736-6205 the whole document	1-13
A	-----	
A	LEMMO A V ET AL: "CHARACTERIZATION OF AN INKJET CHEMICAL MICRODISPENSER FOR COMBINATORIAL LIBRARY SYNTHESIS" ANALYTICAL CHEMISTRY, vol. 69, no. 4, 15 February 1997 (1997-02-15), pages 543-551, XP000681609 ISSN: 0003-2700	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC/DE 99/00957

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9745730 A	04-12-1997	AU 3297197 A EP 0912892 A	05-01-1998 06-05-1999
WO 9744134 A	27-11-1997	US 5958342 A AU 3125097 A EP 0898495 A	28-09-1999 09-12-1997 03-03-1999
WO 9743611 A	20-11-1997	EP 0812922 A EP 0902885 A JP 10099085 A	17-12-1997 24-03-1999 21-04-1998
WO 9732212 A	04-09-1997	EP 0904542 A	31-03-1999
US 5643798 A	01-07-1997	US 5453247 A	26-09-1995
US 5508200 A	16-04-1996	NONE	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 B01J19/00 C07B61/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 B01J C07B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 45730 A (BIODX) 4. Dezember 1997 (1997-12-04) Zusammenfassung Seite 13, Zeile 12 -Seite 14, Zeile 11 Seite 18, Zeile 18 -Seite 19, Zeile 22 Seite 25, Zeile 3 - Zeile 19 Seite 34, Zeile 13 -Seite 37, Zeile 14 Seite 38, Zeile 20 -Seite 39, Zeile 11 Ansprüche; Abbildungen 1,2,12,13,15,16	1,3,4,7, 9-11,13
A	---	2,5,6,8, 12
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. November 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

22/11/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stevnsborg, N

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 44134 A (INCYTE PHARMACEUTICALS, INC.) 27. November 1997 (1997-11-27) Zusammenfassung Seite 4, Zeile 7 -Seite 6, Zeile 30 Seite 11, Zeile 24 -Seite 13, Zeile 8 Seite 15, Zeile 23 - Zeile 30 Seite 18, Zeile 29 -Seite 19, Zeile 14 Abbildungen 6,10	1,2,4, 9-13
A	---	3,5-8
A	WO 97 43611 A (AFFYMETRIX, INC.) 20. November 1997 (1997-11-20) Zusammenfassung; Ansprüche; Abbildungen ---	1-13
A	WO 97 32212 A (BECKMAN INSTRUMENTS, INC.) 4. September 1997 (1997-09-04) Zusammenfassung Seite 15, Zeile 16 - Zeile 32 ---	1-13
A	US 5 643 798 A (RONALD C. BEAVIS & BRIAN T. CHAIT) 1. Juli 1997 (1997-07-01) Zusammenfassung Spalte 4, Zeile 29 -Spalte 5, Zeile 27 Abbildungen 1,2 ---	1-13
A	US 5 508 200 A (THOMAS TIFFANY ET AL.) 16. April 1996 (1996-04-16) Zusammenfassung Spalte 4, Zeile 21 -Spalte 6, Zeile 23 Spalte 7, Zeile 43 -Spalte 8, Zeile 34 Spalte 9, Zeile 45 - Zeile 62 Abbildungen 1-5,7,8,14-16 ---	1-13
A	A.SCHOBERT ET AL.: "Accurate High-Speed Liquid Handling of Very Small Biological Samples" BIOTECHNIQUES., Bd. 15, Nr. 2, 1993, Seiten 324-329, XP002121713 EATON PUBLISHING, NATICK., US ISSN: 0736-6205 das ganze Dokument ---	1-13
A	LEMMO A V ET AL: "CHARACTERIZATION OF AN INKJET CHEMICAL MICRODISPENSER FOR COMBINATORIAL LIBRARY SYNTHESIS" ANALYTICAL CHEMISTRY, Bd. 69, Nr. 4, 15. Februar 1997 (1997-02-15), Seiten 543-551, XP000681609 ISSN: 0003-2700 -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/00957

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9745730	A	04-12-1997	AU	3297197 A	05-01-1998
			EP	0912892 A	06-05-1999

WO 9744134	A	27-11-1997	US	5958342 A	28-09-1999
			AU	3125097 A	09-12-1997
			EP	0898495 A	03-03-1999

WO 9743611	A	20-11-1997	EP	0812922 A	17-12-1997
			EP	0902885 A	24-03-1999
			JP	10099085 A	21-04-1998

WO 9732212	A	04-09-1997	EP	0904542 A	31-03-1999

US 5643798	A	01-07-1997	US	5453247 A	26-09-1995

US 5508200	A	16-04-1996	KEINE		
